

Manifestaciones Reumáticas de las Neoplasias

Edgardo David Tobías Arteaga¹

Resumen

En este artículo se resaltan las manifestaciones clínicas reumáticas de las neoplasias, los síndromes paraneoplásicos musculoesqueléticos y en general los diversos síndromes reumáticos y su asociación con malignidad.

De igual forma se hace énfasis en la importancia de tener en cuenta que los diversos síndromes reumáticos no deben en un inicio tener un estudio exhaustivo para neoplasias y que sólo debe realizarse en presentaciones atípicas, o que no respondan al tratamiento convencional o que de alguna forma tengan en su presentación algunas características específicas para neoplasias.

Palabras clave: Neoplasias, enfermedades reumáticas.

Summary

In this paper I emphasize the rheumatic clinical manifestations of neoplasias, the musculoskeletal paraneoplastic syndromes and in general the diverse rheumatic syndromes and their association with malignancy. Similar emphasis is made in the sense that the diverse rheumatic syndromes do not require an exhaustive initial work up for neoplasias and that only the atypical presentations, those that not respond to conventional treatment or those with some specific finding, must have a complete neoplasia work up.

Key Words: Neoplasias, rheumatic diseases.

La asociación entre malignidad y enfermedad reumática es compleja. El sistema musculoesquelético puede presentar manifestaciones de neoplasias que pueden ser confundidas con enfermedades reumáticas descritas, así mismo, el tratamiento de enfermedades reumáticas con inmunosupresores puede resultar en malignidad o la quimioterapia combinada para el tratamiento de las neoplasias puede desencadenar un síndrome reumático.

Los mecanismos que han sido mencionados para explicar estas asociaciones incluyen:

1. Complejos inmunes que causan sinovitis.
2. Mediadores generados por el tumor que provocan una reacción en el tejido conectivo.
3. Factores en el huésped que resultan en la expresión de neoplasia y enfermedad de tejido conectivo.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Leucemia y Linfomas. Las manifestaciones musculoesqueléticas de leucemia incluyen artralgiás, poliartritis simétrica o migratoria, dolor óseo y dolor lumbar que puede semejar a una radiculopatía por compromiso meníngeo. Aproximadamente el 4% de adultos y el 14% de niños con leucemia tienen manifestaciones articulares¹⁻². Las manifestaciones articulares de leucemia se pueden producir por infiltración sinovial leucémica, hemorragia articular o periarticular, sinovitis por microcristales o reacción sinovial adyacente. El tratamiento de la enfermedad puede mejorar los síntomas

¹ Médico Internista-Reumatólogo. Adscrito Medicina Interna-Reumatología Hospital Militar Central. Director Científico CIREI

Enviado para publicación: Marzo 6 de 2003
Aceptado en forma revisada: Mayo 24 de 2003

óseos y articulares pudiendo esto indicar eficacia en la terapia para la leucemia.

Las anomalías radiológicas incluyen rarefacción metafisiaria y reacción osteolítica o perióstica.

La manifestación musculoesquelética más común de los linfomas es el dolor óseo, pero también puede presentarse monoartritis, poliartritis y compromiso de la médula espinal.

Tumores Primarios

Las manifestaciones musculoesqueléticas de las diversas neoplasias van a depender del órgano comprometido, de las hormonas o péptidos sintetizados por estos, de su asociación con algunas enfermedades de tejido conectivo y aún de su tipo histológico como ocurre en los primarios de pulmón.

En la tabla 1, se establecen algunas asociaciones entre tumores primarios, paraneoplásicos y manifestaciones reumáticas.

Metástasis

La artritis producida por carcinoma metastásico es rara, cuando se presenta es por compromiso yuxta articular. Los casos informados son debidos a cáncer de mama, pulmón y melanoma.

La sospecha se hace por compromiso monoarticular, historia previa de malignidad, presencia de síntomas constitucionales y evidencia radiológica de proceso destructivo. En las metástasis es más frecuente el compromiso óseo directo con dolor o fractura.

Síndromes Paraneoplásicos Reumáticos

Los desórdenes reumáticos paraneoplásicos son aquellos síndromes reumáticos asociados a cáncer que ocurren a distancia del tumor primario y son inducidos a través de hormonas, péptidos, mediadores autocrinos y paracrinos, anticuerpos y linfocitos citotóxicos.

Tabla 1

Síndrome	Manifestaciones	Neoplasia Asociada
Tumor metastásico	Dolor óseo, usualmente columna y pelvis	Próstata. mama, tiroides, pulmón y riñón.
Poliartritis carcinomatosa	Artritis en pacientes mayores de 55 años, inicio explosivo, asimétrica y en miembros inferiores.	Mama, tiroides, próstata y riñón.
Lupus - Like	Rara asociación con malignidad	Variados, sólidos, y linfoproliferativos.
Vasculitis	Vasculitis cutánea es lo más común	Neoplasia, linfo y hematopoyéticas más comúnmente.
Dermatomiositis	Presentación clásica, vasculitis posterior sugiere neoplasia.	Ovario, carcinoma de pulmón y gástrico en poblaciones occidentales. Nasofaríngeo en asiáticos.
Polimiositis	Presentación clásica, asociación con neoplasia es menos que dermatomiositis	Informes variados, sólidos y y linfoproliferativos.
Sjögren	Proceso multipaso de policlonalidad a monoclonalidad. Desaparición de factor reumatoide	Linfomas
Reumatismo postquimioterapia	Artralgias y artritis	Mama, ovario, linfoproliferativas.

Incluyen artropatía, miopatía y otras presentaciones musculoesqueléticas. Aproximadamente 15% de los pacientes hospitalizados con una neoplasia presentan un síndrome paraneoplásico. El riesgo que un paciente con cáncer desarrolle un síndrome paraneoplásico es de 50-75%.³

Los síndromes paraneoplásicos más representativos incluyen:

Síndrome de Eaton-Lambert

Es un síndrome miasténico caracterizado por mialgias, debilidad y fatigabilidad más severa en las extremidades inferiores y músculos proximales.

Lambert y cols. informaron que ese síndrome ha sido encontrado en 6% de pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas.⁴

Osteoartropatía Hipertrófica Pulmonar

Se clasifica como primaria o secundaria. Este síndrome incluye engrosamiento de los dedos y de los pies, periostitis de los huesos largos y una artropatía que varía de una artralgia leve a poliartritis difusa.

Es encontrada más frecuentemente en pacientes con cáncer pulmonar y se presenta en 12% de los pacientes con adenocarcinoma. Es casi inexistente en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas.⁵

El diagnóstico de Osteoartropatía Hipertrófica Pulmonar es basado en hallazgos físicos y radiográficos que demuestran periostitis de huesos largos distales, osteolitos y ocasionalmente acroosteolisis.⁶

Poliartritis Carcinomatosa

La poliartritis puede ser una manifestación reumática de tumores sólidos. El desarrollo de un síndrome articular debe ser considerado en pacientes mayores de 55 años con una presentación aguda de una artritis asimétrica de predominio en miembros inferiores que usualmente respeta los carpos y las articulaciones pequeñas de las manos y factor reumatoide negativo.

No ha sido informada predominancia de malignidad en hombres pero 80% de mujeres con este síndrome han tenido cáncer de mama.

Amiloidosis

El espectro clínico de Amiloidosis en malignidad incluye neuropatía periférica y autonómica, pérdida

de peso, cardiomiopatía restrictiva, púrpura, macroglosia, nódulos subcutáneos y escleroderma Like. La artropatía resulta de la infiltración amiloide de articulaciones grandes y comúnmente causa limitación no dolorosa de los movimientos. La infiltración del túnel del carpo puede conducir a Síndrome de túnel del carpo.⁷

Artropatía de Jaccoud

Es una artropatía rápidamente progresiva, no erosiva y no dolorosa que resulta en deformidades reducibles que incluyen articulaciones pequeñas de las manos; inicialmente descrita en fiebre reumática y ha sido informada como una manifestación inicial de carcinoma de pulmón.

Síndromes Músculo esqueléticos Misceláneos

Síndrome Lupus-Like

Ha sido asociado con varias neoplasias tales como enfermedad de Hodgkin, mieloma y tumores de pulmón, colon, mama, ovarios y testículos.³ Características clínicas incluyen derrame pleural, neumonitis, pericarditis, poliartritis no deformante y ANAS positivos.

Vasculitis Necrotizante

Es más a menudo asociada con leucemia y con linfomas.

En un informe de 11 casos y una revisión de 46 casos por Sánchez-Guerrero y cols,¹⁴ neoplasias hematológicas fueron encontradas en 34 pacientes y tumores sólidos en 12.

Distrofia Simpática Refleja

Es un síndrome doloroso que incluye una o más extremidades acompañado de cambios tróficos de la piel, inestabilidad vasomotora y evidencia radiológica de osteopenia. La fisiopatología es desconocida, sin embargo ha sido asociada con varios tipos de neoplasias. Hay 2 tipos descritos de Distrofia Simpática Refleja, el más común el Tipo I (Síndrome mano-hombro) que puede resultar del compromiso tumoral directo de una extremidad y el más agresivo el Tipo II que es el Síndrome Poliartritis y fascitis palmar el cual ocurre más comúnmente en carcinoma de ovario.

Eritema Nodoso

El eritema nodoso es una paniculitis, las lesiones son extremadamente sensibles y pueden ser vistas en leucemia y en linfoma Hodgkin y No-Hodgkin. Histológicamente las lesiones pueden ser eritema nodoso verdadero o lesiones linfomatosas.⁹ El eritema nodoso que persiste por más de 6 meses es a menudo asociado con un cáncer oculto.

Artritis Piógena

Una neoplasia colónica debe ser considerada cuando un paciente se presenta con una artritis séptica debido a un germen entérico patógeno inusual.¹⁰

Eritromelalgia

Se caracteriza por ataques severos de quemazón y eritema doloroso, así como sensación de calor en manos y pies. El síndrome puede ser primario(59%) y secundario(41%) y el 20% de los pacientes tienen síndromes mieloproliferativos subyacentes.¹¹

Osteomalacia inducida por tumor

Es un síndrome raro caracterizado por hipofosfatemia, hiperfosfaturia, bajas concentraciones plasmáticas de 1-25 hidroxivitamina D3 y osteomalacia. Todas las manifestaciones bioquímicas y patológicas desaparecen cuando el tumor es removido. Un origen posible incluye un factor hormonal producido por las células tumorales que inhibe el transporte de fosfato en las células del epitelio renal.

Malignidad en Enfermedades de Tejido Conectivo

Dermatomiositis y Polimiositis

La relación entre miositis y malignidad es confusa y los informes en la literatura son conflictivos¹². Las neoplasias pueden desarrollarse antes, simultáneamente o después del inicio de la miositis. Enfermedades malignas son diagnosticadas en cerca del 25% de pacientes con inicio de dermatomiositis por encima de los 50 años. En un meta-análisis el riesgo relativo para desarrollar neoplasias fue 4.4 para pacientes con dermatomiositis y 2.1 para polimiositis. Los cánceres más comunes encontrados entre pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas eran mama y cánceres ginecológicos entre mujeres y cáncer pulmonar entre hombres y neoplasias gastrointestinales entre ambos sexos.¹³

Lupus Eritematoso Sistémico

Es asociado con incremento de neoplasias siendo el linfoma la más común. El reconocimiento de esta asociación es importante dado que la presentación del linfoma puede imitar una exacerbación de lupus con adenopatías, fiebre, malestar general, pérdida de peso y esplenomegalia.

Síndrome de Sjögren

Del 5-7% de los pacientes con síndrome de Sjögren con seguimiento por un período de más de 5 años desarrollaron un linfoma maligno, este se desarrolla como un proceso multipaso en el cual la policlonalidad es seguida por monoclonalidad. Claves adicionales para la progresión hacia malignidad incluyen una disminución en el nivel de Inmunoglobulina M y desaparición de factor reumatoide.

La presentación de linfoma no Hodgking de células B representa una complicación importante en la evolución de los pacientes con Síndrome de Sjögren(SS), el riesgo de linfoma en estos pacientes es equivalente para SS primario y secundario (44 veces más alto que en una población normal) en 136 mujeres con SS seguidas por 8.1 años.¹⁴

Artritis Reumatoide

El incremento de malignidad en Artritis Reumatoide ha sido reconocido en neoplasias hematopoyéticas en Europa Occidental y en Estados Unidos y orofaríngeas en Japón.

El riesgo aumentado de malignidad linfoproliferativa en AR aparece independiente a la terapia citotóxica. El desarrollo de linfomas parece más relacionado a la duración que a la severidad.¹⁵

Esclerosis Sistémica Progresiva

El carcinoma de células alveolares comprende el 50% de los tumores pulmonares en Esclerosis Sistémica Progresiva comparado a una incidencia general de 4% de todos los tumores primarios de pulmón. Se cree que es el resultado de una metaplasia sobrepuesta a una fibrosis pulmonar.

Síndromes Reumáticos inducidos por Quimioterapia

El primer informe de esta asociación entre quimioterapia y reumatismo fue descrito entre 8 pacientes

de cáncer de mama quienes recibieron quimioterapia adyuvante. Todos los pacientes recibieron ciclofosfamida combinada con metotrexate y fluorouracilo o doxorubicina y fluorouracilo. Los síntomas reumáticos se presentaron 2-16 meses después de completar la quimioterapia e incluyeron mialgias, artralgias, artritis, inflamación periarticular y tenosinovitis. En todos estos pacientes la VSG fue normal y el factor reumatoide no fue detectado en suero.¹⁶

Gota

La terapia farmacológica citotóxica para malignidad y en especial para enfermedades linfoproliferativas resulta en liberación masiva de ácidos nucleicos de células muertas con la formación de grandes cantidades de ácido úrico que resulta en artritis gotosa aguda, hiperuricemia y gota tofácea.

Fenómeno de Raynaud

Se presenta en aproximadamente 40% de los hombres tratados con una terapia combinada basada en cisplatino para cáncer testicular. Se puede presentar después del tratamiento con bleomicina, vinblastina y cisplatino.

Conclusión

La relación existente entre autoinmunidad y neoplasias puede ser la resultante de un origen etiológico común como factores genéticos, hormonales y/o ambientales o de forma alternativa desde un síndrome paraneoplásico.

Una búsqueda extensa para neoplasias ocultas en la evaluación inicial de manifestaciones reumáticas no se considera costo-eficiente y no se recomienda excepto en los casos en los que estas manifestaciones sean atípicas en su presentación, no respondan

al tratamiento convencional o que tengan hallazgos específicos que sugieran malignidad.

Referencias

1. Holdrinet RS, Corstens F, van Horn JR, et al. Leukemic synovitis. *Am J Med.* 1989; 86: 123-126.
2. Cowley MD. Arthritic manifestations of leukemia. *Intern Med.* 1986; 7: 202.
3. Caldwell D. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. In: Kelley WA, ed. *Textbook of Rheumatology.* 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1993: chap 94.
4. Lambert EH, Eaton LM, Rook ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol.* 1956; 187: 612.
5. Green N, Kuroharas, George FW 3d, et al. The biologic behavior of lung cancer according to histologic type. *Radiol Clin Biol.* 1972; 41: 160-170.
6. Rosenthal L, Kirsh J. Observations on radionuclide imaging in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Radiology.* 1976; 120: 359-362.
7. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore).* 1975; 54: 271-299.
8. Johnson JJ, Leonard-Segal A, Nashel DJ. Jaccoud's-type arthropathy: an association with malignancy. *J Rheumatol.* 1989; 16: 1280.
9. Thomson GT, Keystone EC, Sturgeon JF, et al. Erythema nodosum and -Hodgkin's lymphoma. *J Rheumatol.* 1990; 17: 383-385.
10. Fallon SM, et al. Clostridium septicum arthritis associated with colonic carcinoma. *J Rheumatol.* 1986; 13: 662-663.
11. Kurzrock R, Cohen PR. Erthromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 105-109.
12. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis: a population-based study. *N Engl J Med.* 1992; 326: 363-367.
13. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1855-1859.
14. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978; 89: 888-892.
15. Kelly C, Sykes H. Rheumatoid arthritis, malignancy and paraproteins. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49: 657-659.
16. Loprinzi CL, Duffy J, Ingle JN. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 768-770.